

Literatur Review

ANTIOKSIDAN PADA KUSTA

Fitri Kadarsih Bandjar

Departemen Dermatology dan Venereology, Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura

Korespondensi: achybandjar@gmail.com

Abstrak

Pada infeksi *Mycobacterium Leprae*, makrofag pada kulit dan saraf menunjukkan peningkatan fagositosis, aktivitas enzim dan konsumsi oksigen yang menyebabkan produksi berbagai molekul dan radikal bebas yang disebut ROS (*reactive oxygen species*). Peningkatan ROS yang menyebabkan kerusakan sel terjadi selama proses inflamasi, infeksi kronik, neurodegeneratif serta kusta. Hal ini terjadi karena peningkatan stres oksidatif dan status antioksidan yang rendah. ROS dapat berefek pada jalur signal sel T dan dapat memicu terjadinya apoptosis pada pasien kusta. Suatu studi menunjukkan peningkatan indeks stres oksidatif yang bermakna pada jaringan pasien PB dan MB, serta dalam darah pasien MB. Beberapa substansi yang merupakan antioksidan potensial seperti retinol (vitamin A), α -tocopherol (vitamin E), asam askorbat (vitamin C), zinc, magnesium dan selenium juga menunjukkan penurunan jumlah dalam berbagai tipe kusta. Penurunan status antioksidan ini berperan dalam peningkatan stres oksidatif. Peran antioksidan dalam modulasi regulasi kekebalan dan perlindungan terhadap degenerasi saraf telah dilaporkan. Beberapa laporan telah dilaporkan dengan pemberian suplemen antioksidan sebagai terapi tambahan pada pasien kusta dengan kemoterapi konvensional memberikan efek yang menguntungkan, seperti perbaikan klinis yang cepat, berkurangnya indeks bakteri (BI) yang cepat, aktivasi *Cell Mediated Immunity* (CMI,) dan insiden eritema nodosum leprosum (ENL) yang rendah. Pada penelitian pasien kusta yang menerima terapi multidrug konvensional (dapson, rifampisin dan clofazimine) dan secara bersamaan diobati dengan antioksidan, setiap hari selama 12 bulan didapatkan hasil pengurangan ROS sampai hampir mencapai batas normal.

Kata Kunci: Antioksidan, Kusta, ROS

Abstract

In Mycobacterium Leprae infection, macrophages in the skin and nerves show increased phagocytosis, enzyme activity and oxygen consumption which causes the production of various molecules and free radicals called ROS (reactive oxygen species). An increase in ROS which causes cell damage occurs during inflammatory processes, chronic infections, neurodegenerative and leprosy. This occurs due to increased oxidative stress and low antioxidant status. ROS can have an effect on T cell signaling pathways and can trigger apoptosis in leprosy patients. A study showed a significant increase in the oxidative stress index in the tissues of PB and MB patients, as well as in the blood of MB patients. Several substances which are potential antioxidants such as retinol (vitamin A), α -tocopherol (vitamin E), ascorbic acid (vitamin C), zinc, magnesium and selenium also show reduced amounts in various types of leprosy. This decrease in antioxidant status plays a role in increasing oxidative stress. The role of antioxidants in the modulation of immune regulation and protection against neurodegeneration has been reported. Several reports have reported that administration of antioxidant supplements as adjuvant therapy in leprosy patients with conventional chemotherapy provides beneficial effects, such as rapid clinical improvement, rapid reduction of bacterial index (BI), activation of Cell Mediated Immunity (CMI) and incidence of erythema nodosum leprosum (ENL) is low. In a study of leprosy patients who received conventional multidrug therapy (dapson, rifampicin and clofazimine) and were simultaneously treated with antioxidants, every day, for 12 months, the results showed a reduction in ROS to almost normal limits.

Keywords: Antioxidant, Leprosy, ROS

Pendahuluan

Kusta merupakan penyakit infeksi kronik yang berkembang lambat yang disebabkan *Mycobacterium Leprae*. Pada infeksi *M. Leprae*, makrofag pada kulit dan saraf menunjukkan peningkatan fagositosis, aktifitas enzim dan konsumsi oksigen yang disebut *respiratory burst* yang menyebabkan produksi berbagai molekul dan radikal bebas yang disebut ROS (*reactive oxygen species*), seperti anion superoksida, hidrogen peroksida, dan hidroksil.¹⁻⁵

Radikal bebas (*free radical*), oksidan (*oxidant*) atau ROS merupakan molekul yang mempunyai satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan (*unpaired electron*) pada orbital luarnya. ROS berfungsi sebagai sinyal menyampaikan kerusakan oksidatif dari membran plasma melalui kaskade sinyal seluler dengan mempengaruhi aktifitas kinase dengan mengatur induksi faktor transkripsi dan kemampuan mengikat DNA dalam nukleus.^{6,7}

Sel mempunyai mekanisme untuk menangkal radikal bebas dan meminimalkan cedera jaringan. Tubuh membangun sistem antioksidan endogen untuk menangkal radikal bebas yang terbentuk. Antioksidan dapat memerangkap radikal bebas dan bertindak sebagai sistem *scavenging* radikal bebas. Jika terjadi ketidakseimbangan antara pembentukan radikal bebas dengan antioksidan yang terdapat di dalam tubuh, dapat terjadi kondisi yang disebut stres oksidatif. Stres oksidatif yang berlangsung terlalu lama dapat menimbulkan kerusakan mulai dari tingkat molekul DNA, protein, lipid, sampai dengan kerusakan pada tingkat selular, jaringan, dan organ yang menyebabkan disfungsi, luka sel (*cell injury*), degenerasi, penurunan fungsi, dan akhirnya dapat memicu terjadinya penyakit degeneratif dan memperpendek umur biologis atau penuaan serta kematian sel.^{6,8}

Antioksidan digolongkan menjadi antioksidan enzim (antioksidan endogen) dan vitamin. Antioksidan enzim meliputi superoksida dismutase (SOD), katalase dan glutathion peroksidase (GSH.Prx). Antioksidan vitamin mencakup alfa tokoferol (vitamin E), beta karoten (pro vitamin A) dan asam askorbat (vitamin C).⁶

Telah diketahui peningkatan ROS yang menyebabkan kerusakan sel terjadi selama proses inflamasi, infeksi kronik, neurodegeneratif serta kusta. Hal ini terjadi karena peningkatan stres oksidatif dan status antioksidan yang rendah. ROS dapat berefek pada jalur signal sel T dan dapat memicu terjadinya apoptosis pada pasien kusta.^{9,10}

Data tentang antioksidan pada kusta masih sangat terbatas dan aplikasi klinis pada pasien kusta juga masih sangat terbatas. Oleh karena itu penulis ingin membuat telaah kajian pustaka tentang antioksidan dan peranannya pada kusta.

Tujuan dan Manfaat

Tujuan kajian pustaka untuk mengumpulkan teori yang berhubungan dengan antioksidan dan peranannya pada kusta. Manfaat kajian pustaka ini dapat dijadikan sebagai landasan teori ataupun bahan rujukan dalam proses pembelajaran ataupun penelitian tentang kusta.

Pembahasan

Antioksidan Endogen

Superoksida Dismutase

Superoksida dismutase (SOD) adalah antioksidan enzim yang mengkatalisis dismutase anion superoksida yang sangat reaktif menjadi oksigen dan yang kurang reaktif menjadi hidrogen peroksida. Superoksida dismutase berperan dalam melawan radikal bebas pada mitokondria, sitoplasma dan bakteri aerob dengan mengurangi bentuk radikal bebas superoksida.¹¹

Katalase

Katalase (CAT) adalah antioksidan enzim pertahanan utama yang mengkatalisis dekomposisi H_2O_2 ke H_2O . CAT merupakan protein heme tetramerik yang berperan dalam degradasi hidrogen peroksida organisme aerobik dan anaerobik. Fungsinya menetralkan hidrogen peroksida beracun dan mencegah formasi gelembung CO_2 dalam darah. Hubungan katalase dengan membran sel membuatnya sangat efektif dalam *scavenging* ROS segera setelah masuk ke dalam sel. Penurunan aktivitas katalase menyebabkan peningkatan akumulasi hidrogen peroksida dan peroksidasi lipid.¹¹

Glutation Peroksidase

Glutation Peroksidase (GPx) merupakan antioksidan yang mengandung selenium yang terdiri dari residu selenosistein yang penting dalam aktivitas enzim. GPx merupakan kofaktor dalam banyak reaksi enzim antioksidan dan bekerja dengan mereduksi H_2O_2 dengan menggunakan glutation (GSH) yang menjaga sel dari kerusakan oksidatif.¹¹

Glutation (GSH) adalah antioksidan nonenzimatik dan kebutuhannya setara dengan GPx untuk pengurangan peroksida organik menjadi air. Peran lain dari GSH yaitu penyimpanan dan transportasi dari cystiene, regulasi keseimbangan redoks selular & fungsi kekebalan tubuh.¹¹

Antioksidan Vitamin

Vitamin A

Vitamin A dan prekursorinya, asam retinoat dan β - karoten adalah antioksidan penting dalam tubuh. Nutrisi ini mampu berinteraksi dengan radikal bebas, seperti peroksil, menghambat peroksidasi lipid dan generasi hidropersida melalui stabilisasi radikal peroksil. Melalui aksi fotoprotektifnya, karotenoid dapat mengubah oksigen yang dihasilkan dalam sel, menjadi kurang reaktif. Selain aksi ini,

melalui ikatan terkonjugasi ganda, karotenoid menangkap radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan oksidatif. Namun, beberapa faktor dalam sistem biologis berperan dalam kapasitas antioksidan, aktivitas β -karoten sebagai antioksidan pada tekanan parsial oksigen yang rendah dan ketika ada konsentrasi oksigen yang tinggi, vitamin E dapat melengkapi aksi antioksidan ini.¹²

Vitamin A telah banyak digunakan untuk berbagai penyakit dan merupakan terapi profilaksis untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas penyakit infeksi, seperti pada morbili, diare, malaria dan penyakit infeksi yang berhubungan dengan kehamilan. Vitamin A berperan dalam hematopoeisis, pertahanan mukosa, fungsi limfosit T dan B, sel NK dan neutrofil. Sebagai imunomodulator, vitamin A mengurangi beratnya infeksi tetapi tidak mengurangi insiden penyakit.¹³

Vitamin C

Vitamin C atau asam askorbat adalah antioksidan poten yang larut dalam air yang memiliki konsentrasi oksigen yang rendah. Vitamin C berperan dalam beberapa proses metabolisme dan bertindak sebagai kofaktor enzimatik dalam proses reduksi oksidasi, peningkatan absorpsi besi dan inaktivasi radikal bebas.¹⁴⁻¹⁶

Vitamin C merupakan agen reduksi yang mengurangi beberapa molekul oksigen dan berfungsi sebagai *electron sink* yang memberikan electron pada radikal bebas. Pemberian dua atom hydrogen dari vitamin C dihasilkan dari konversi asam dehidroaskorbat melalui jalur ascorbyl radikal. Pergantian reduksi asam askorbat ini difasilitasi oleh reduksi glutathion (GSH) yang juga merupakan antioksidan poten yang larut dalam air. Asam askorbat (vitamin C) memberikan peran penting dalam kontrol peradangan yang disebabkan oleh ROS.^{14,15}

Vitamin D

Vitamin D secara fisiologis disintesis di kulit dari 7-dehydrocholesterol, suatu proses yang tergantung pada sinar matahari, khususnya radiasi ultraviolet B atau dapat diperoleh dalam makanan atau suplemen vitamin. Vitamin D₃ (VD₃) kemudian dikonversi dalam hati menjadi 25-dihidroksi vitamin D₃ (25 (OH) VD₃), yang merupakan bentuk sirkulasi utama VD₃. 25 (OH) VD₃ kemudian dimetabolisme di ginjal menjadi 1,25 (OH)₂VD₃, bentuk metabolit VD₃ yang paling aktif secara fisiologis.^{12,17}

Pengaruh VD₃ metabolit dalam sistem kekebalan tubuh, khususnya dari 1,25 (OH)₂VD₃, telah dikenal selama lebih dari 20 tahun. Secara umum, aksi 1,25 (OH)₂VD₃ pada sel T adalah menghambat induksi sel TH1 khususnya IFN γ , sementara menginduksi sel TH2, efeknya dimediasi secara tidak langsung dengan menurunkan produksi IFN γ dan langsung dengan meningkatkan produksi IL-4. Aktivitas 1,25 (OH)₂VD₃ pada efektor diferensiasi sel-T lebih ditingkatkan dengan efeknya pada sel dendritik, di mana akan menekan sintesis IL-12, sitokin yang mempromosikan respon sel-TH1.^{17,18}

Vitamin E

Vitamin E merupakan antioksidan yang larut lemak, berperan dalam menjaga integritas membran sel dengan membatasi peroksidasi lipid oleh ROS. Vitamin E terlibat dalam pengaturan fungsi sel imun tubuh. Vitamin E, pada intake yang lebih tinggi, terkait dengan berkurangnya produksi prostaglandin E2 (PGE2). PGE2 menghambat proliferasi limfosit dan aktifitas NK-sel. Hal ini juga menjelaskan bahwa vitamin E dan nutrisi antioksidan lainnya dapat mempengaruhi berbagai proses inflamasi dengan menghambat aktifitas faktor transkripsi yang merupakan regulator intraseluler ekspresi gen.^(12,19)

Penelitian pada tikus yang diberikan makanan yang kaya akan vitamin E didapatkan peningkatan produksi IL-2 dan IFN- γ yang diinduksi oleh limfosit terinfeksi dalam influenza. Pengamatan ini menunjukkan bahwa peningkatan konsumsi vitamin E di atas normal meningkatkan respon kekebalan terhadap infeksi.^{14,19}

Zinc

Zinc (Zn) mempengaruhi beberapa aspek dari sistem kekebalan tubuh. Zinc sangat penting untuk perkembangan normal dan fungsi sel yang dimediasi imunitas bawaan, neutrofil, dan sel-sel natural killers. Makrofag juga dipengaruhi oleh defisiensi zinc. Fagositosis, pembunuhan intraseluler dan produksi sitokin semua dipengaruhi oleh defisiensi zinc. Pertumbuhan dan fungsi sel T dan B juga terpengaruh karena kekurangan zinc. Zinc diperlukan untuk sintesis DNA dan transkripsi RNA, pembelahan dan aktivasi sel. Apoptosis juga dipengaruhi secara potensial oleh defisiensi zinc. Defisiensi zinc mempengaruhi sekresi dan fungsi sitokin, yang merupakan dasar dari sistem kekebalan tubuh. Zinc juga berfungsi sebagai antioksidan dan menstabilkan membran.^{20,21}

Peran antioksidan zinc dapat dikaitkan dengan pengaturan ekspresi metallothionein (MT), suatu protein dengan berat molekul rendah dan kaya residu sistein yang memiliki sifat antioksidan pada banyak kondisi seperti radiasi, obat-obatan dan paparan bahan metal. Zinc merupakan komponen dari enzim superoksida dismutase sitosol yang secara struktur memiliki komponen katalisis dari superoksida dismutase (SOD). Zn berperan dalam pertahanan antioksidan, melindungi sel dari kerusakan efek radikal oksigen yang dihasilkan selama aktivasi imun.^{20,21}

Selenium

Selenium (Se) adalah mikronutrien yang diklasifikasikan sebagai elemen penting yang sangat terkait dengan kompleks enzimatik dan fungsi metabolisme. Selenium memiliki beberapa fungsi biologis, yang paling penting adalah interaksi dengan glutathione peroksida (GPxs). Glutathione mengkatalisis reduksi hidrogen peroksida dan hidroperoksida organik sehingga penting untuk melindungi lipid dari kerusakan oksidatif pada membran dan komponen seluler lainnya. Selenium juga mempengaruhi efek kemotaktik dan mikrobisidal sel fagosit. Selenium memodulasi sintesis leukotrien dan regulasi peroksida.^{7,12}

Suplementasi Se merangsang beberapa aktivitas limfosit, natural killer (NK) sel dan sel-sel yang diaktifkan limfokin. Se juga menyebabkan peningkatan sitotoksitas CD8⁺ sel, meningkatkan jumlah sel CD4⁺. Senyawa Se memiliki sifat anti-inflamasi, mungkin dihasilkan dari kemampuan untuk mempengaruhi keadaan redoks sel dan untuk menghilangkan ROS.^{7,12}

Kekurangan Se dapat menyebabkan kerusakan sel-sel yang dimediasi sistem imun dan imun humoral dan berperan dalam patogenesis dan eksaserbasi beberapa penyakit inflamasi kronik dan virus. Namun, keseimbangan selenium juga harus diperhatikan karena aktivitas fagositosis dan limfosit dapat distimulasi dalam suplementasi selenium yang memadai, sedangkan dosis yang lebih tinggi dapat menghambat respon imun.^{7,12}

Antioksidan Pada Kusta

Superoksida Dismutase (SOD)

Suatu studi telah dilakukan untuk meneliti indeks stres oksidatif pada kusta pausibasiler dan multibasiler dalam jaringan dan darah. Studi dilakukan pada 14 pasien PB yang tidak diterapi, 18 pasien MB yang tidak diterapi, dan 20 kontrol sehat. Dalam studi tersebut diukur aktifitas SOD, kadar malondialdehyde (MDA) dan rasio MDA/SOD baik di dalam darah maupun di dalam jaringan. Hasilnya menunjukkan bahwa dibandingkan dengan kontrol, aktifitas SOD dalam jaringan menurun secara bermakna pada pasien PB dan MB, sedangkan aktifitas SOD dalam eritrosit hanya menurun secara bermakna pada pasien MB.⁸

Studi lainnya yang menilai stres oksidatif pada pasien kusta dengan mengukur kadar enzim antioksidan (SOD), produk peroksidasi lipid (MDA), dan rasio MDA/SOD pada pasien kusta PB dan MB menunjukkan bahwa kadar SOD menurun pada pasien kusta, khususnya pada kusta MB, kadar MDA meningkat pada pasien PB dan MB, dan rasio MDA/SOD meningkat secara bermakna pada pasien MB.^{8,13}

Dari hasil studi tersebut disimpulkan bahwa stres oksidatif ditemukan pada jaringan dan darah pasien MB dan pada jaringan pasien PB. Status antoksidan menurun secara bertahap pada setiap spectrum kusta mulai dari tipe TT sampai tipe LL. Penurunan SOD mungkin disebabkan karena inhibisi enzim atau konsentrasi enzim yang rendah yang menyebabkan berkurangnya SOD. Pada kusta tipe MB, jumlah bakteri sangat tinggi dibandingkan kusta tipe PB. Sebagai konsekuensinya, produksi radikal bebas juga sangat tinggi. Rendahnya aktifitas SOD ini berhubungan dengan tingginya radikal bebas. Efek ini berhubungan dengan ikatan *phenolic glycolipid 1* (PGL-1) dengan enzim SOD yang menyebabkan aktifitas SOD atau ekspresi gen SOD yang menurun dalam sel darah merah dan makrofag. Hipotesis lainnya yang menjelaskan berkurangnya level SOD adalah kurangnya konsumsi bahan metal intraseluler seperti zinc. Berkurangnya bahan metal tersebut menyebabkan efek negatif sehingga

menyebabkan berkurangnya SOD, dimana bahan metal seperti tembaga dan zinc ini diperlukan untuk aktifitas enzim.^{5,8}

Katalase (CAT)

Dalam satu studi yang meneliti tentang antioksidan pada pasien kusta, didapatkan hasil penurunan yang signifikan pada aktifitas SOD tetapi tidak pada aktivitas CAT dan GSH. Namun, pada studi lainnya yang meneliti tentang stres oksidatif pada pasien kusta setelah terapi MDT, didapatkan hasil setelah terapi MDT didapatkan penurunan yang signifikan pada aktivitas CAT, tetapi tidak pada aktivitas SOD bila dibandingkan dengan pasien yang tidak terapi. Reduksi dari aktivitas CAT mungkin berhubungan dengan faktor individual seperti defisiensi enzim yang disebabkan mutasi gen atau reduksi sintesis enzim karena perubahan ekspresi gen. Banyak faktor dilaporkan dapat berefek pada ekspresi gen CAT, seperti ion, sitokin dan obat-obatan. Pada kasus infeksi *M.Leprae*, dibutuhkan ion atau bahan metal yang terdapat dalam tubuh untuk mengatur ekspresi beberapa faktor resistensi yang berpengaruh dalam sintesis metalloproteins seperti CAT pada organisme.^{5,23}

Pengobatan dengan MDT menyebabkan penurunan signifikan dalam aktivitas CAT pada penderita kusta, tetapi tidak mengubah aktivitas SOD dibandingkan dengan pasien yang tidak diobati. Data ini mirip dengan penelitian lain yang melaporkan bahwa penderita kusta yang tidak diobati mengalami penurunan kadar SOD dibandingkan untuk orang sehat dan bahkan setelah penggunaan MDT, tingkat SOD tetap rendah.^{5,24}

Glutation Peroksidase (GPx)

Glutation Peroksidase merupakan enzim pelindung utama terhadap akumulasi peroksida organik (ROOH) yang potensial membentuk spesies radikal di dalam sel. Katalisis glutation reduktase (GR) mengkonversi glutation teroksidasi. Penurunan aktivitas GR pada pasien kusta menurunkan konversi glutation teroksidasi menjadi glutation yang dapat menurunkan aktivitas GPx.¹¹

Pada penelitian tentang antioksidan pada kusta, didapatkan hasil penurunan aktivitas GSH pada pasien kusta tipe MB, dan pada penelitian lainnya didapatkan peningkatan aktivitas GSH secara bertahap setelah terapi MDT. Peningkatan level GSH berhubungan dengan regulasi aktivitas enzim yang menggunakan GSH sebagai kofaktor dan untuk keseimbangan oksidatif. Mekanisme lainnya yaitu fungsi proteksi GSH sebagai pengatur aktivitas enzim yang tergantung GSH seperti peroksidase dan peroxiredorins yang menyebabkan reduksi stres oksidatif intraseluler yang diikuti inhibisi jalur apoptosis mitokondria yang diinduksi ROS.^{11,23}

Vitamin A

Vitamin A memiliki peran penting dalam pengaturan komponen respon imun, termasuk imunitas yang didapat dan imunitas bawaan (baik seluler dan humoral). Pada imunitas bawaan, kekurangan vitamin A dikaitkan dengan penurunan fagositosis dan aktifitas oksidatif dari makrofag.

Pada imunitas adaptif, studi yang mengevaluasi dampak dari kekurangan vitamin A masih kontroversial, menggambarkan penurunan IFN- γ produksi, yang merupakan respon Th1 dan respon Th2 atau respon humoral yang menurun. Dalam penelitian yang dilakukan pada anak-anak Indonesia dengan defisiensi vitamin A, terjadi penurunan produksi dari IFN- γ telah dideteksi. Mengingat pentingnya IFN- γ untuk mengerahkan fungsi penting dalam Th1, menunjukkan pentingnya vitamin A dalam pengendalian infeksi oleh mikroorganisme intraseluler, seperti *M. leprae*.^{24,25}

Pada kusta, studi sebelumnya melaporkan penurunan konsentrasi serum vitamin A, terutama pada pasien kusta lepromatous (LL), di mana terjadi depresi respon imun Th1 dan replikasi *M. leprae* dalam makrofag, dan dominasi respon humoral. Penurunan konsentrasi serum vitamin A juga terlihat pada anak-anak dengan *visceral* leishmaniasis di Brazil. Studi tambahan untuk memperjelas efek vitamin A dalam respon imun terhadap agen infeksius seperti kusta, masih sangat diperlukan.^{15,16}

Vitamin C

Vitamin C memberikan perlindungan antioksidan penting bagi lipid plasma dan membran lipid dan juga dapat menetralkan fagosit oksidan yang dilepaskan dari ekstraseluler, sehingga mencegah kerusakan jaringan yang disebabkan karena oksidan terutama pada aktifitas inflamasi. Vitamin C telah terbukti efisien menghilangkan oksidan seperti superoksida, hidrogen peroksida, hipoklorit, radikal hidroksil, radikal peroksil. Mekanisme lain yang telah diusulkan untuk efek imunostimulan vitamin C termasuk modulasi tingkat intraseluler siklus nukleotida, modulasi sintesis prostaglandin, peningkatan produksi sitokin, antagonisme dari interaksi antara immunosupresif histamines dan sel darah putih dan perlindungan 5-lipoksigenase.^{14,16}

Dalam studi yang meneliti tentang antioksidan vitamin pada kusta, didapatkan hasil penurunan kadar vitamin C pada pasien kusta tipe LL yang juga ditemukan pada pasien kusta tipe TT. Penurunan kadar serum asam askorbat juga telah dijelaskan pada pasien dengan TB, ketika dibandingkan dengan kontrol sehat. Setelah 1 bulan terapi MDT, 15 pasien yang diberikan tambahan terapi 1 g asam askorbat dan 600 mg vitamin E didapatkan hasil peningkatan kapasitas antioksidan plasma. Suplementasi vitamin C mencegah kerusakan jaringan dan menjaga fungsi imunitas tetap optimal.^{12,15}

Vitamin D

Mekanisme biologi melalui modulasi vitamin D pada sistem imun pada *mycobacterium* masih dalam penelitian. Metabolit aktif vitamin D, $1\alpha, 25\text{-}(\text{OH})_2\text{VD}_3$ menunjukkan aktifitas antimikroba dalam monosit dan makrofag. $1\alpha 25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$ bertindak dengan meningkatkan fagosom dan fusi lisosom dalam makrofag yang terinfeksi, sebaliknya *mycobacterium* memiliki kemampuan mencegah fusi fagosom untuk lisosom. $1\alpha 25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$ juga menyebabkan kematian *Mycobacterium* sp., dengan menginduksi produksi peptida antimikroba dalam makrofag dan neutrofil terinfeksi. Matzner et al, meneliti tentang tingkat cathelicidin dan $1\alpha 25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$ pada 29 penderita kusta dan 19 subyek sehat,

dan menunjukkan bahwa tingkat cathelicidin pada penderita kusta lebih rendah dari kelompok kontrol ($p < 0,001$), meskipun tingkat 1α 25-(OH) $_2$ D $_3$ tidak berbeda dengan kelompok kontrol.^{12,18}

Telah diketahui juga bahwa IFN- γ yang disekresikan oleh sel Th1, memiliki peran protektif terhadap agen intraseluler, mempotensiasi efek dari enzim 1α -hidroksilase. Enzim ini mengubah vitamin D dari bentuk tidak aktif ke bentuk aktif 1α 25-(OH) $_2$ D $_3$. Selain itu, IFN- γ juga menghambat induksi enzim yang berpartisipasi dalam inaktivasi 1α 25-(OH) $_2$ D $_3$. Sebaliknya, 1α 25-(OH) $_2$ D $_3$ dapat berkontribusi pada penyebaran *M. leprae* dengan mempengaruhi sel dendritik dan sel T. Dalam sel-sel dendritik, 1α 25-(OH) $_2$ D $_3$ menurunkan pematangan, menghambat ekspresi MHC kelas II, CD40, CD80, CD86, mengurangi produksi IL-12 dan meningkatkan produksi IL-10. Dalam sel T, 1α 25-(OH) $_2$ D $_3$ dapat mempromosikan ekspresi FoxP3 dan produksi IL-10, mendukung pengembangan regulasi sel T.^{12,18}

Vitamin E

Peran antioksidan vitamin E dalam modulasi regulasi kekebalan dan perlindungan terhadap degenerasi saraf telah diketahui. Tokoferol adalah bentuk metabolit vitamin E yang paling aktif dan didistribusikan secara luas. Tidak seperti antioksidan lainnya, vitamin E menunjukkan berbagai efek yang mempromosikan vaskular homeostasis. Secara intraseluler, vitamin E dikaitkan dengan membran kaya lipid pada mitokondria dan mikrosom. Aktifitas antioksidan vitamin E yaitu dengan efek stabilisasi membran dan kemampuan menghambat proses peroksidasi lipid (LPO). Pada penelitian, pasien kusta yang menerima terapi multidrug konvensional (dapson, rifampisin dan clofazimine) dan secara bersamaan diobati dengan 400 IU vitamin E, setiap hari selama 12 bulan didapatkan hasil pengurangan LPO sampai hampir mencapai batas normal.^{12,26}

Zinc

Peranan zinc dalam penyakit infeksi kronis, seperti kusta, telah dipahami dalam beberapa tahun terakhir. Kadar zinc serum rendah telah ditemukan pada banyak kondisi yang berhubungan dengan depresi CMI. Studi pada manusia menunjukkan bahwa defisiensi zinc dapat menyebabkan berkurangnya respon Th1 sehingga sitokin inflamasi, seperti IFN- γ , IL-2 dan TNF- α yang penting untuk kontrol patogen intraseluler, seperti *M. Leprae* juga berkurang, sementara produksi IL-4, IL-6 dan IL-10 tidak terpengaruh. Sebaliknya, pemberian suplemen zinc berkepanjangan meningkatkan produksi IL-2 dan secara signifikan menurunkan kejadian infeksi saluran napas. IL-2 adalah sitokin yang menginduksi proliferasi sel Th1.^{27,28}

Pada kusta, terjadi penurunan bertahap pada tingkat zinc dalam serum dan depresi di CMI dari kusta tipe TT ke tipe LL. Telah dikemukakan bahwa peningkatan bakteri dalam makrofag berdasarkan spektrum kusta bisa menyebabkan hypozincemia dengan meningkatkan mediator leukosit (LEM) yaitu zat yang merangsang zinc untuk redistribusi ke hati, sehingga mengurangi konsentrasi zinc dalam serum.^{27,29}

Telah dilaporkan dengan pemberian suplemen zinc oral sebagai terapi tambahan pada pasien kusta dengan kemoterapi konvensional memberikan efek yang menguntungkan, seperti perbaikan klinis yang cepat, berkurangnya indeks bakteri (BI) yang cepat, aktivasi CMI, dan insiden ENL yang rendah. Durasi optimal terapi zinc, bersama dengan pemantauan yang cermat dari manifestasi klinis, uji fungsi CMI, dan tingkat zinc dalam serum, dapat membantu dalam memahami arti penting dari terapi zinc oral pada kusta, khususnya dalam ENL.^{28,30}

Tabel 1. Dosis suplementasi zinc pada kusta tipe LL³⁰

Penyakit	Suplemen zinc	Dosis zinc	Jangka waktu	Efek suplemen zinc
Kusta tipe lepromatous	Zinc sulfat	220 mg/hr	18 bulan	Mengurangi dosis clofazimin, peningkatan toleransi dapsone, pengurangan insiden dan keparahan ENL, pengurangan ukuran granuloma dan peningkatan jumlah limfosit
	Zinc sulfat	220 mg/hr	18 bulan	Penurunan eritema, edem dan infiltrate, pertumbuhan kembali rambut, pengurangan indeks bakteri, neovaskularisasi dan proliferasi sel endotel
	Zinc asetat	200 mg (2 x hr)	13 minggu	Peningkatan level zinc dalam serum, pengurangan ukuran nodul, pertumbuhan kembali rambut alis
	Zinc sulfat	220 mg/hr	4 bulan	Perbaikan dalam frekuensi, durasi dan keparahan ENL, pengurangan kebutuhan terhadap steroid.

Kesimpulan dan Saran

Peningkatan ROS yang menyebabkan kerusakan sel terjadi selama proses inflamasi, infeksi kronik, neurodegeneratif serta kusta. Sel mempunyai mekanisme untuk menangkal radikal bebas dan meminimalkan cedera jaringan dengan antioksidan endogen maupun dari vitamin. Peran antioksidan dalam modulasi regulasi kekebalan dan perlindungan terhadap degenerasi saraf telah dilaporkan. Beberapa laporan menunjukkan dengan pemberian suplemen antioksidan sebagai terapi tambahan pada pasien kusta dengan kemoterapi konvensional memberikan efek yang menguntungkan, seperti perbaikan klinis yang cepat, berkurangnya indeks bakteri (BI) yang cepat, aktivasi *Cell Mediated Immunity* (CMI) dan insiden eritema nodosum leprosum (ENL) yang rendah. Dengan adanya kajian pustaka ini

diharapkan dapat memberikan landasan teori bagi klinisi dalam pemberian terapi tambahan pada kusta maupun untuk dasar penelitian kusta selanjutnya.

Daftar Pustaka

1. Lee JD, Rea TH, Modlin RL. Leprosy. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine*. 8 ed. New York: McGrawHill Medical; 2012. p. 3206-18.
2. Amiruddin MD. *Penyakit kusta sebuah pendekatan klinis*. 1 ed. Surabaya: Brilian Internasional; 2012.
3. Lima ES, Roland Ide A, Maroja Mde F, Marcon JL. Vitamin A and lipid peroxidation in patients with different forms of leprosy. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2007; 49 (4): 211-14
4. Trimbake SB, Sontakke AN, Dhat V. Oxidative stress and antioxidant vitamins in leprosy. *Int J Res Med Sci*. 2013;1(3):226-29
5. Schaler TR, Vieira JL, Salgado CG, Borges RS. Antioxidant factors, nitric oxide levels and cellular damage in leprosy patients. *RSBMT*. 2013;46(5):645-49
6. Sies, H. Oxidative Stress: Oxidants and Antioxidants. *Exp Physiol*. 1997; 82: 291-95
7. McKenzie RC, Arthur JR, Miller SM, Rafferty TS. Selenium and the immune system. In: Chalder PC, Field C, Gill H. *Nutrition and Immune Function*. New York: CABI Publishing; 2002. p.229-247
8. Jyothi P, Riyaz N, Nandakumar G, Binitha MP. A study of oxidative stress in paucibacillary and multibacillary leprosy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74 (1): 80.
9. Abdel-Hafez HZ, Mohamed EE, Abd-Elghany AA. Tissue and blood superoxide dismutase activity and malondialdehyde level in leprosy. *Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(6):704-8.
10. Vijayaraghavan R, Pannerselvam C. Erythrocyte antioxidant enzymes in multibacillary leprosy patients. *IJABPT*. 2001;2(2):409-12
11. Mates JM, Perez-Gomes C, Castro IN. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochemistry*. 1999;32(8):595-603.
12. Vazquez CM, Netto RS, Barbosa KB. Micronutrients influencing the immune response in leprosy. *Nutr Hosp*. 2014;29:26-36
13. Stephensen C. Vitamin A, infection, and immunity. *Annu Rev Nutr* 2001; 21: 167-92.
14. Girish S. Role of antioxidant vitamins in immune function in leprosy. *Pharmacie Globale*. 2011;8:1-3
15. Asalkar A, Girish Sunita, Naoley R. Protein oxidation and antioxidant vitamins in leprosy. *IJPSR*. 2011;2(11):2870-73
16. Sies H, Stahl W. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids as antioxidants. *Am J Clin Nutr* 1995; 62 (6):1315S-21S.
17. Shaik-Dasthagirisahab YB, Varvara G, Murmura G, Saggini A, Caraffa A, Antinolfi P, Tete S et al. Role of vitamins D, E and C in immunity and inflammation. *J Biol Regul Homeost Agents* 2013; 27 (2): 291-5.
18. Mora RJ, Iwata M, Andrin UH. Vitamin effects on the immune system : vitamins A and D take centre stage. *Nature Rev Immunol*. 2008;8:685-98
19. Hughes DA. Antioxidant vitamins and immune function. In: Chalder PC, Field C, Gill H. *Nutrition and Immune Function*. New York: CABI Publishing; 2002. p.171-91.
20. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:447S-63S.
21. Prasad AS. Zinc, infection and immune function. In: Chalder PC, Field C, Gill H. *Nutrition and Immune Function*. New York : CABI Publishing; 2002. p.193-20.
22. Prabhakar MC, Santihikrupa D, Manasa N, Rao OU. Status of free radical and antioxidants in leprosy patients. *Indian J Lepr*. 2013;85:5-9

23. Schalher TR, Borges RS, Coleman MD, Junior JB, Salgado CS. Clinical oxidative stress during leprosy multidrug therapy: Impact of dapsone oxidation. *Plos One*. 2014;(1);1-9
24. Semba RD. Vitamin A, infection and immune function. In: Chalder PC, Field C, Gill H. *Nutrition and Immune Function*. New York: Cabbi Publishing; 2002. p.151-69
25. Villamor E, Fawzi WW. Effects of vitamin A supplementation on immune responses and correlation with clinical outcomes. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18 (3): 446-64.
26. Vijayaraghavan R, Suribabu CS, Sekar B, Oommen PK, Kavithalakshmi SN, Madhusudhanan N. Protective role of vitamin E on the oxidative stress in Hansen's disease (Leprosy) patients. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59 (10): 1121-8.
27. Haase H, Overbeck S, Rink L. Zinc supplementation for the treatment or prevention of disease : Current status and future perspective. *Exp Gerontol*. 2008;43:394-408.
28. Prasad AS. Zinc : Role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Clin Nutr and Metab care*. 2009: 646-52.
29. George J, Bhatia VN, Balakrishnan S, Ramu G. Serum zinc/copper ratio in leprosy and effect of oral zinc therapy on reactional state. *Int J Lepr*. 1990.20-4.
30. Overbeck S, Rink L, Haase H. Modulating the immune response by oral zinc supplementation : a single approach for multiple diseases. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2008;56:15-30.